

Ergebnisse der Behandlung
der Oligozoospermie mit BUSERELIN

von

Josef Ignatz Meyer

aus

Hilpoltstein

Diss. Delangen
1984

1001/1110



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Dermatologischen Klinik und Poliklinik
der Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Professor Dr. med. O. P. Hornstein

Ergebnisse der Behandlung der Oligozoospermie mit BUSERELIN

INAUGURAL – DISSERTATION
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Friedrich - Alexander - Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt
von
Josef Ignatz Meyer
aus
Hilpoltstein

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen-Nürnberg

Dekan: Prof. Dr. F. Wolf

Referent: Prof. Dr. O.P. Hornstein

Tag der mündlichen Prüfung: 20.02.1984

1.	Einleitung	1
2.	Methoden	2
3.	Ergebnisse	3
4.	Diskussion	4
5.	Fazit	5
6.	Literaturverzeichnis	6
7.	Anhang	7
8.	Index	8
9.	Abkürzungen	9
10.	Formeln	10
11.	Diagramme	11
12.	Tabelle	12
13.	Statistische Tabellen	13
14.	Chemische Formeln	14
15.	Physikalische Formeln	15
16.	Biologische Formeln	16
17.	Mathematische Formeln	17
18.	Geometrische Formeln	18
19.	Algebraische Formeln	19
20.	Kalculus	20
21.	Lineare Algebra	21
22.	Matrizen	22
23.	Vektoren	23
24.	Skalarprodukt	24
25.	Kreuzprodukt	25
26.	Bestimmungsgleichungen	26
27.	Differentialgleichungen	27
28.	Integralrechnung	28
29.	Wahrscheinlichkeitsrechnung	29
30.	Statistik	30
31.	Diagrammarten	31
32.	Diagrammbeispiele	32
33.	Diagrammherstellung	33
34.	Diagramminterpretation	34
35.	Diagrammvergleich	35
36.	Diagrammgestaltung	36
37.	Diagrammbeurteilung	37
38.	Diagrammverbesserung	38
39.	Diagrammreparatur	39
40.	Diagrammrestauration	40
41.	Diagrammrekonstruktion	41
42.	Diagrammrehabilitation	42
43.	Diagrammrenewal	43
44.	Diagrammrefresh	44
45.	Diagrammrefreshment	45
46.	Diagrammrefreshing	46
47.	Diagrammrefreshment	47
48.	Diagrammrefreshment	48
49.	Diagrammrefreshment	49
50.	Diagrammrefreshment	50
51.	Diagrammrefreshment	51
52.	Diagrammrefreshment	52
53.	Diagrammrefreshment	53
54.	Diagrammrefreshment	54
55.	Diagrammrefreshment	55
56.	Diagrammrefreshment	56
57.	Diagrammrefreshment	57
58.	Diagrammrefreshment	58
59.	Diagrammrefreshment	59
60.	Diagrammrefreshment	60
61.	Diagrammrefreshment	61
62.	Diagrammrefreshment	62
63.	Diagrammrefreshment	63
64.	Diagrammrefreshment	64
65.	Diagrammrefreshment	65
66.	Diagrammrefreshment	66
67.	Diagrammrefreshment	67
68.	Diagrammrefreshment	68
69.	Diagrammrefreshment	69
70.	Diagrammrefreshment	70
71.	Diagrammrefreshment	71
72.	Diagrammrefreshment	72
73.	Diagrammrefreshment	73
74.	Diagrammrefreshment	74
75.	Diagrammrefreshment	75
76.	Diagrammrefreshment	76
77.	Diagrammrefreshment	77
78.	Diagrammrefreshment	78
79.	Diagrammrefreshment	79
80.	Diagrammrefreshment	80
81.	Diagrammrefreshment	81
82.	Diagrammrefreshment	82
83.	Diagrammrefreshment	83
84.	Diagrammrefreshment	84
85.	Diagrammrefreshment	85
86.	Diagrammrefreshment	86
87.	Diagrammrefreshment	87
88.	Diagrammrefreshment	88
89.	Diagrammrefreshment	89
90.	Diagrammrefreshment	90
91.	Diagrammrefreshment	91
92.	Diagrammrefreshment	92
93.	Diagrammrefreshment	93
94.	Diagrammrefreshment	94
95.	Diagrammrefreshment	95
96.	Diagrammrefreshment	96
97.	Diagrammrefreshment	97
98.	Diagrammrefreshment	98
99.	Diagrammrefreshment	99
100.	Diagrammrefreshment	100

Meinen Eltern in Dankbarkeit gewidmet

1.	Einleitung	1
2.	Literaturübersicht	2
3.	Material und Methode	5
3.1.	Substanz	5
3.2.	Patientengut	5
3.2.1.	Oligozoospermie	5
3.2.2.	Pasqualini-Syndrom	6
3.2.3.	Pubertas tarda	6
3.3.	Methodik	7
3.3.1.	Bestimmung der spermatologischen Parameter	7
3.3.2.	Hormonanalyse	10
3.3.3.	Auswertung	12
4.	Ergebnisse	15
4.1.	Endokrinologische Ergebnisse	15
4.2.	Spermatologische Ergebnisse	21
4.3.	Sonderfälle	25
4.3.1.	Pasqualini-Syndrom	25
4.3.2.	Pubertas tarda	28
5.	Diskussion	35
5.1.	Oligozoospermie	35
5.2.	Pasqualini-Syndrom	40
5.3.	Pubertas tarda	42
6.	Zusammenfassung	46
7.	Tabellenanhang	47
8.	Literaturverzeichnis	52

1. EINLEITUNG

Die Sexualfunktionen des Menschen werden teilweise durch Neurohormone geregelt; dabei handelt es sich u.a. um die Gonadotropine und ihre Freisetzung-(Releasing) bzw. Hemm-(Inhibiting) Hormone. Für den Andrologen, dem nur relativ wenige Medikamente zur Behandlung einer reduzierten Samenqualität zur Verfügung stehen, erweiterten sich durch die Isolierung, Strukturaufklärung und Synthetisierung des Luteinisierungshormon-Releasinghormons (LH-RH) die Möglichkeit des diagnostischen und therapeutischen Handelns.

Mit der Entwicklung von Buserelin, einem Analog des natürlichen LH-RH, ergab sich eine weitere Behandlungsmöglichkeit im andrologischen und gynäkologischen Bereich: dieses Pharmakon besitzt etwa die 20-fache Wirksamkeit von natürlichem LH-RH und wird intranasal appliziert, womit die Forderung der Pharmakotherapie nach einfacher Applikation auf eine für den Patienten angenehme Art und Weise erfüllt wird.

Ziel dieser Untersuchung war es, die Ergebnisse der Behandlung mit dem neuen LH-RH-Analog Buserelin bei 11 Patienten mit Oligozoospermie, 2 Patienten mit Pubertas tarda und einem Patienten mit einem Pasqualini-Syndrom darzustellen.



2. LITERATURÜBERSICHT

Die Existenz eines hypothalamischen Sexualzentrums und der Rückkopplungsmechanismus zwischen diesem und den Gonaden wurden bereits 1932 von HOHLWEG und JUNKERMANN postuliert (18). Nachdem die Kontrolle der Sekretion der Hypophysenvorderlappenhormone Luteinisierungshormon (LH) und Follikel-stimulierenden Hormon (FSH) durch Releasing-Faktoren und die Kontrolle der Releasing-Faktoren durch den Steroidspiegel, beim Mann vor allem durch die Androgene, nachgewiesen werden konnte (6,10), glückte 1971 die Isolierung, Strukturaufklärung und Synthese des LH-Releasing-Hormons (LH-RH) durch SCHALLY et al. (43). Von der gleichen Arbeitsgruppe wurde ein Jahr später die Hypothese formuliert, daß nur ein Releasing-Hormon für LH und FSH vorhanden sei, das Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH) (25). Die kurze Halbwertszeit des LH-RH, die 3-4 Minuten beträgt (38), schränkte jedoch den therapeutischen Nutzen ein, so daß versucht wurde, Analoge mit verlängerter und verstärkter Wirkung zu entwickeln. FUJINO et al. gelang es als Ersten, durch Ersatz des C-terminalen Glycinamids in Position 10 mit einer Aethylamidgruppe ein Analog mit größerer Aktivität zu entwickeln (13). Weitere Modifikationen an bestimmten Positionen des Moleküls, vor allem an Position 6 und 10 oder an beiden (4,34), führten zu Analogen, die eine bis zu 80-fach stärkere Wirksamkeit zeigten als LH-RH.

Die Zahl der bisher entwickelten Analoge wird auf etwa 700 geschätzt (3). Die Forschung auf diesem Gebiet brachte neben der Synthetisierung neuer Substanzen auch Erkenntnisse in der Pharmakokinetik und Pharmakodynamik des LH-RH bzw. seinen Analogen. KOCH et al. (27) stellten fest, daß die enzymatische Spaltung des LH-RH zwischen Position 6 und 7 stattfindet. LABRIE et al. (31) schlossen aus der

Beobachtung, daß zwischen der LH- und FSH-Freisetzung und der Akkumulation von zyklischem Adenosinmonophosphat (AMP) eine enge Beziehung besteht, auf eine Aktivierung der membrangebundenen Adenylzyklase durch die Releasing-Hormone. Während sich die meisten Autoren darüber einig sind, daß ein Grund für die verlängerte und verstärkte Wirksamkeit der Analoge in einer größeren Resistenz gegenüber der enzymatischen Spaltung besteht, bedingt durch Konformation (Veränderung der Raumstruktur des Moleküls) am LH-RH-Molekül (5,30,47), wird die Hypothese einer größeren Affinität der Analoge als des natürlichen LH-RH zu den Rezeptoren nicht von allen Experten angenommen (16).

KÖNIG et al. (28) synthetisierten ein LH-RH-Analog mit erheblich verstärkter Wirkung, indem sie in Position 6 L-Glycin durch D-Serin, an das ein tertiärer Butylrest gebunden ist, und in Position 10 Glycinamid durch Aethylamid ersetzten. Der Freiname, d.h. die international übliche Kurzbezeichnung, dieser Substanz lautet BUSERELIN (B.).

Die Wirksamkeit von B. bei Frauen und Männern wurde von zahlreichen wissenschaftlichen Arbeitsgruppen untersucht (s.u.).

Bei diesen Versuchen wurde festgestellt, daß B. die 20 bis 60-fache Wirksamkeit von LH-RH besitzt (9,15,30). Über die dosisabhängige Sekretion von LH und FSH wurde ebenfalls mehrfach berichtet (15,51), wobei für die Stimulation der FSH-Sekretion höhere Dosen notwendig sind (50) als für LH. VIERHAPPER et al. zeigten ein qualitativ unterschiedliches Sekretionsmuster bei gesunden Frauen und Männern nach intravenöser Applikation von 10 mcg B. auf, wobei die Spitzenwerte von LH und FSH bei den Männern zwar früher erreicht wurden, bei den Frauen jedoch höher lagen und auch länger anhielten

(48). Eine Langzeitstudie über 17 Wochen ($n = 4$) mit täglicher subkutaner Injektion von 5 mcg B. ließ eine deutliche Senkung der Gonadotropinbasalwerte und des Testosterons erkennen (2), die von den Autoren auf eine Verminderung der Anzahl von LH-RH-Rezeptoren - ihrerseits bedingt durch Überstimulation - zurückgeführt wurde. Spermatologische Veränderungen wurden in der gleichen Untersuchung nicht gefunden.

In einer anderen Langzeitstudie mit Patienten ($n = 9$) mit hypogonadotropem Hypogonadismus wurde ebenfalls über eine weitere Reduktion der Plasmaspiegel von LH, FSH und Testosteron berichtet (46).

3. MATERIAL UND METHODEN

3.1. Substanz

B. ist ein Analog des natürlichen Dekapeptids LH-RH mit dem Terminus D-Ser(Bu^t)⁶ LH-RH (1-9)-nonapeptide aethylamid (siehe Abb.1). Die Substitution von Glycin in Position 6 durch D-Serin und von Glycinamid in Position 10 durch Aethylamid führte zu einem Nonapeptid mit erheblich verstärkter LH-RH-Wirkung.

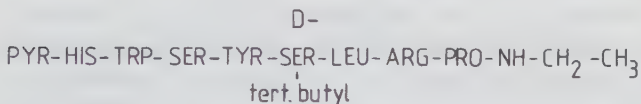


Abbildung 1: Buserelin

3.2. Patientengut

Alle Patienten wurden über das Ziel und über mögliche Nebenwirkungen der Behandlung informiert, bevor sie ihr Einverständnis zur Therapie gaben.

3.2.1. Oligozoospermie

Im Zeitraum von Januar 1979 bis Februar 1980 wurden insgesamt 11 Patienten im Alter von 29 bis 39 Jahren behandelt, die mit Kinderwunsch in die andrologische Sprechstunde kamen, und bei denen folgende Selektionskriterien erfüllt waren:

1. Gonadotropinwerte normal bis erniedrigt
2. Spermienzahl unter 20 Millionen/ml
3. Keine weiteren endokrinologischen Störungen bekannt.

Die Applikation erfolgte dreimal in der Woche, Montag, Mittwoch und Freitag, wobei jeweils ein Hub Nasenspray in jedes Nasenloch gegeben wurde. Dies entspricht einer Dosis von 2 mal 100 Mikrogramm (mcg).

Tabelle 1 zeigt die wichtigsten klinischen und laborchemischen Daten der Patienten vor der Behandlung. (Siehe Tabellenanhand S. 48).

3.2.2. Pasqualini-Syndrom

Ein Patient, der über Libidoverlust klagte und dessen Gonadotropin- und Testosteronwerte nach mehrfacher Kontrolle erniedrigt waren, wurde nach einer Behandlung mit Humanchoriogonadotropin (HCG) wegen der einfacheren Applikation auf B. umgestellt. Die Applikation erfolgte dreimal in der Woche mit einer Dosis von 2 mal 100 mcg. Die Behandlungsdauer betrug insgesamt 10 Monate, wobei nach 4 Monaten Therapie eine Behandlungspause von 8 Wochen eingehalten wurde.

3.2.3. Pubertas tarda

Zwei Patienten im Alter von 14 und 15 Jahren, bei denen keine Anzeichen einer einsetzenden Pubertät vorhanden waren, wurden auch mit B. behandelt. Die Dosierung lag hier bei 2 mal 85 mcg, dreimal die Woche appliziert. Die Behandlung dauerte 11 bzw. 10 Monate. Hierbei wurde nach 3 Monaten kontinuierlicher Therapie eine Behandlungspause von 4 Wochen eingehalten, um danach mit einer Intervalltherapie fortzufahren, in der sich eine 4-wöchige Behandlungsphase mit einer 2-wöchigen Behandlungspause abwechselten.

3.3. Methodik

3.3.1. Bestimmung der spermatologischen Parameter

Die folgenden Angaben stützen sich vor allem auf die Ausführungen von JECHT et al. "Grundriß der Andrologie für die Praxis" (23).

3.3.1.1. Makroskopische Untersuchung

3.3.1.1.1. Wiederverflüssigungszeit und Volumen

Das per masturbationem erhaltene Ejakulat wird in einem sterilen, kalibrierten Meßzylinder aufgefangen und in einem Brutschrank bei 37°C inkubiert. Die Zeit, die vergeht, bis das anfangs klumpig-visköse Ejakulat eine dünnflüssige Konsistenz angenommen hat, heißt Wiederverflüssigungszeit und sollte zwischen 10 und 30 Minuten liegen.

Das verflüssigte Ejakulat wird in Milliliter (ml) gemessen, wobei das Volumen zwischen 1,5 und 6,5 ml betragen sollte.

3.3.1.1.2. Aussehen und Beimengungen

Die normale Samenflüssigkeit besitzt ein milchiges, perlmuttartiges Aussehen. Gallertartige Bestandteile können darin enthalten sein, werden aber als unauffällig eingestuft. Einen auffälligen Befund stellen jedoch ein opalfarbenes Aussehen oder Erythrozyten- und Leukozytenbeimengungen dar.

3.3.1.1.3. Viskosität

Das Ejakulat wird mit einem Glasstab gequirlet und anschließend langsam aus der Samenflüssigkeit herausgezogen. Als normal gilt die Spinnbarkeit eines etwa 1 cm langen Fadens.

3.3.1.2. Mikroskopische Untersuchung

3.3.1.2.1. Motilität

Zur Beurteilung der Motilität ist die Anfertigung eines Nativpräparates notwendig. Dies geschieht, indem ein Tropfen des verflüssigten Ejakulates auf einen Objektträger gegeben und mit einem Deckglas bedeckt wird. 300 Spermien aus verschiedenen Gesichtsfeldern werden ausgezählt und von unbeweglichen unterschieden. Nach Division durch 3 kann die Motilität der Spermien in Prozent angegeben werden. Die Motilität wird auch qualitativ beurteilt und in Stufen von 0 bis 5 (unbeweglich bis sehr gut beweglich) eingeteilt. Ein Anteil von mehr als 50% ausreichend beweglicher Spermien wird als Normokinese bezeichnet und gilt als uneingeschränkt zeugungsfähig.

3.3.1.2.2. Eosintest

Zur Unterscheidung von unbeweglichen, aber noch stoffwechselaktiven Spermien von toten Zellen wird der Eosintest durchgeführt. Hierbei wird dem Ejakulat eine 0,5%ige Eosinlösung beigegeben und anschließend mikroskopisch untersucht. Abgestorbene Spermien nehmen die Farblösung auf und können so von den vitalen Spermien unterschieden werden, da diese ungefärbt bleiben. Normal sollten nicht mehr als 20% der Spermatozoen angefärbt werden.

3.3.1.2.3. Dichte und Gesamtzahl der Spermien

Nach Immobilisierung der Spermatozoen mit Formalin wird in einer Thoma-Zeiss-Zählkammer die Spermien-dichte bestimmt. Der Normbereich liegt zwischen 40 und 120 Millionen Spermien pro ml und wird als Nor-mozoospermie bezeichnet.

Die Multiplikation der Spermiedichte mit dem Ejaku-latvolumen ergibt die Gesamtspermienzahl, die zwischen 120 und 800 Millionen liegen sollte (19).

3.3.1.2.4. Morphologie

Die Beurteilung der Spermienmorphologie wird mit einem luftgetrockneten, nach Giemsa gefärbten Ausstrichprä-parat durchgeführt.

Ein normal geformtes Spermium ist etwa 60 μm lang und läßt sich in Kopf, Mittelstück und Schwanz unterglie-dern. Der Kopf ist 3-5 μm lang und 2-3 μm breit. Das Mittelstück mißt 5-7 μm Länge und 1 μm Breite. Der Schwanz hat eine Länge von etwa 45 μm .

Pathologisch geformte Spermien werden nach folgenden Kriterien angegeben:

amorphe Köpfe	zu schmale Köpfe
runde Köpfe	(= tapering forms)
Mikroformen	Hals-, Mittelstück-
Riesenformen	Veränderungen
Doppelköpfe, Doppelschwänze	Schwanzveränderungen
Cytoplasmaanhänge	

Ein normales Ejakulat sollte über 50% morphologisch normal geformte Spermien enthalten.

3.3.1.2.5. Cytologie

Im Ausstrichpräparat wird auch das Auftreten von anderen Zellen, hauptsächlich von unreifen Zellen der Spermiogenese untersucht und prozentual beurteilt. Der Anteil sollte hier nicht mehr als 2% betragen.

Das Auftreten von Leukozyten, Erythrozyten und Bakterien wird grob eingeteilt in vereinzelt oder massenhaft vorhanden.

3.3.1.3. Biochemische Untersuchung

3.3.1.3.1. pH-Wert

Mit Hilfe von Indikatorpapier wird der pH-Wert des verflüssigten Ejakulats gemessen. Normalwerte liegen zwischen 7,0 und 8,0.

3.3.1.3.2. Fruktose

Die Fruktosekonzentration im Seminalplasma wird mit einem enzymatischen Testansatz photometrisch bestimmt. Sie sollte mehr als 1000 ng/ml betragen.

3.3.2. Hormonanalyse

3.3.2.1. Blutabnahme

Die Blutabnahme erfolgte in der Regel am frühen Vormittag, wobei die Patienten nicht nüchtern waren.

3.3.2.2. Hormonbestimmung mit dem Radioimmunassay (RIA)

3.3.2.2.1. Prinzip des RIA

Wegen der großen Bedeutung des RIA für die gesamte Endokrinologie sei dessen Prinzip im folgenden kurz geschildert. Im Mittelpunkt des Tests steht eine Antigen-Antikörper-Reaktion, in der das Hormon das Antigen darstellt, während die Antikörper durch Immunisierung von Tieren, meist Kaninchen, mit dem betreffenden Hormon gewonnen werden. Quantifiziertes, radioaktiv markiertes, menschliches Hormon konkurriert nun mit dem zu messenden Hormon um die Bindungsstellen des Antikörpers. Nach dem Massenwirkungsgesetz stellt sich im Antigen-Antikörper-Komplex ein Gleichgewicht zwischen gebundenem radioaktiven und zu messendem Hormon ein. Nach der Trennung der Antigen-Antikörper-Komplexe von dem nicht gebundenen Hormon wird die Radioaktivität des gebundenen, markierten Hormons gemessen. Je geringer die Aktivität, um so größer der zu messende Hormongehalt der Probe und umgekehrt. Mit Hilfe von standardisierten Eichkurven kann nun für jede gemessene Radioaktivität die entsprechende Hormonmenge festgestellt werden. Genaue Angaben zu diesem Verfahren sind bei L. RAITH (37) nachzulesen.

3.3.2.2.2. Bestimmung von LH und FSH

Die Gonadotropine LH und FSH wurden gemäß dem RIA gemessen, wobei CIS-Kits der Firma IDW, Frankfurt-Dreieich verwendet wurden.

Die Normalwerte bei gesunden Männern betragen
für FSH

$$1,2 \pm 0,5 \text{ ng/ml}$$

und für LH

$$1,5 \pm 0,5 \text{ ng/ml.}$$

3.3.2.2.3. Bestimmung von Testosteron

Ebenfalls nach dem Prinzip des RIA wurde der Testosteron-gehalt im Serum bestimmt, und zwar mit einem Kit der Firma Serono, Freiburg.

Der Testosteronspiegel im Serum gesunder Männer sollte mehr als 3,0 ng/ml betragen (23).

3.3.3. Auswertung

3.3.3.1. Datenmaterial

Ausgangspunkt der Untersuchung bildeten die Daten der Spermio-gramme und Hormonbestimmungen aus den Krankenblättern der Klinik.

3.3.3.2. Ergebnisdarstellung

Da die Streubreite der Daten bei den verschiedenen Patienten zum Teil recht groß war (siehe Abb. 2), wurde das Hauptgewicht der Ergebnisdarstellung auf die graphische Wiedergabe und Deskription der Einzelverlaufskurven für Hormone und spermatologische Parameter gelegt.

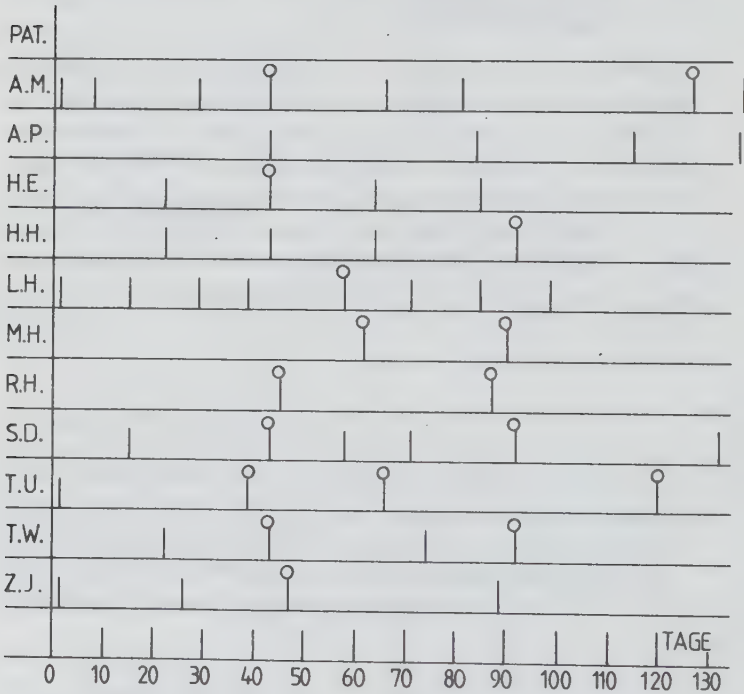
3.3.3.3. Teststatistik

Zur statistischen Auswertung der endokrinologischen und spermatologischen Daten wurde der Vorzeichentest nach DIXON und MOOD (40) durchgeführt, wobei mit den arithmetischen Mittelwerten der Daten vor, unter und nach

Behandlung getestet wurde. Als prätherapeutische Ausgangswerte wurden sowohl für Hormone wie Spermatogramme die letzten Bestimmungen vor Einleitung der Behandlung herangezogen, für die posttherapeutischen Mittelwerte sämtliche noch vorhandenen Daten bis zum Beginn dieser Untersuchung (September 1980) oder bis zur Einleitung einer anderen Therapie.

Hierbei ist zu bemerken, daß aufgrund der oben erwähnten Streubreite der vorhandenen Daten und der zum Teil inhomogenen Kurvenverläufe bei den einzelnen Patienten mit dieser Methode eine Einschränkung und Verlust von Information verbunden ist, daß aber zumindest die zentrale Tendenz der Ergebnisse damit erfaßt werden konnte.

Abb. 2: Streubreite an vorhandenen Daten unter und nach der Behandlung



| = Bestimmung von LH, FSH und Testosteron

○ = Hormonbestimmung und Spermatogramm

4. ERGEBNISSE

4.1. Endokrinologische Ergebnisse

Der Patient M.H. wurde in der Darstellung nicht berücksichtigt, da von ihm vor und nach der Behandlung keine und während der Therapie nur zwei Daten vorhanden waren.

Symbole und Behandlungsdauer der jeweiligen Patienten siehe Tabelle 1, Seite 48.

4.1.1. LH

Die Kurvenverläufe der einzelnen Patienten sind in Abbildung 3 dargestellt.

Die Basalwerte vor der Therapie liegen bei 9 Patienten zwischen 1,5 und 2,6 ng/ml. Auffallend ist der hohe Basalwert von 10,0 ng/ml des Patienten A.P.. Hierbei handelt es sich um einen Dialysepatienten mit Androgenmangel, bei dem eine primäre Hodeninsuffizienz wahrscheinlich ist. Trotz der hohen Basalwerte von LH und FSH scheint bei diesem Patienten dennoch eine hypophysäre Funktionsreserve vorhanden zu sein, wie das weitere Ansteigen beider Hormonwerte zeigt.

Bei sechs Patienten ist ein steiler Anstieg des LH-Plasmaspiegels zu erkennen, von denen drei ihr erstes Maximum zwischen dem 8. und 22. Tag erreichen, während bei den anderen drei Patienten der Anstieg sein Maximum erst um den 45. Tag findet. Bei zwei weiteren Patienten verläuft der Anstieg flacher, die Spitzenwerte liegen ebenfalls um den 45. Tag.

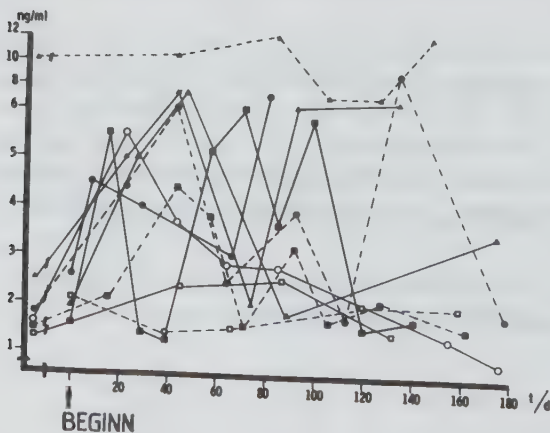
Ein Patient zeigt einen Abfall des LH, kehrt jedoch im Laufe der Behandlung zum Ausgangswert zurück.

Bemerkenswert erscheint die Tatsache, daß bei allen Patienten, die mit einem Anstieg der LH-Sekretion reagierten, ein späterer Abfall der LH-Werte festzustellen ist, daß aber in fünf von neun Fällen ein nochmaliger Anstieg mit Maxima zwischen dem 72. und 92. Behandlungstag stattfindet.

Nach Abbruch der Therapie läßt sich keine allgemeine Tendenz ableiten, die einzelnen Kurven verhalten sich unterschiedlich, mit teilweise großen Sprüngen.

Insgesamt stellt sich ein sehr inhomogenes Bild mit einer Tendenz zum Anstieg bei großer individueller Reaktionsbreite dar, so daß eine - ohnehin meist infolge der von Patient zu Patient stark differenten Abnahmezeitpunkte nicht durchführbare - Ermittlung des Median keine weitere Information ergeben würde.

Abb. 3: Kurvenverläufe der LH-Sekretion vor, unter und nach einer intranasalen Behandlung mit B.
(n = 10; Dosierung: 3 x 200 mcg/Woche)



4.1.2. FSH

Die einzelnen Kurvenverläufe sind in Abbildung 4 dargestellt.

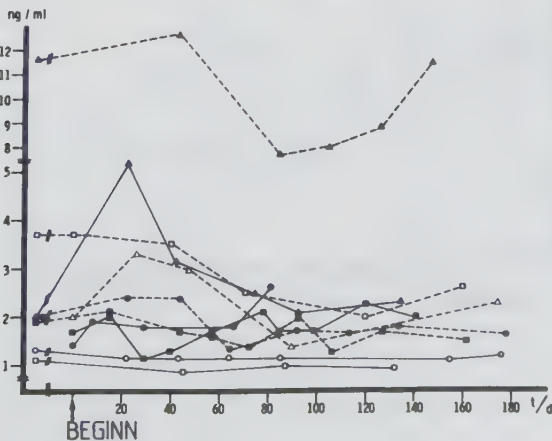
Bis auf zwei Patienten liegen die Ausgangswerte zwischen 1,0 und 2,0 ng/ml. Wiederum auffallend ist der Patient A.P., der mit deutlich erhöhtem Wert vor der Behandlung ein dem LH-Verlauf sehr ähnliches Muster unter der Therapie zeigt.

Bei drei Patienten steigt die FSH-Sekretion an, davon bei zweien leicht, bei einem deutlich, die höchsten Werte werden zwischen dem 8. und 27. Tag erreicht. Im weiteren Verlauf fallen diese Kurven wieder leicht ab.

Die restlichen sechs Patienten zeigen keine Veränderung entweder mit gleichbleibendem oder nur wenig ansteigendem bzw. abfallendem Verlauf.

Insgesamt sind jedoch unter der Therapie keine großen Veränderungen zu erkennen.

Abb. 4: Kurvenverläufe der FSH-Sekretion vor, unter und nach einer intranasalen Behandlung mit B.
(n = 10; Dosierung: 3 x 200 mcg/Woche)



4.1.3. Testosteron

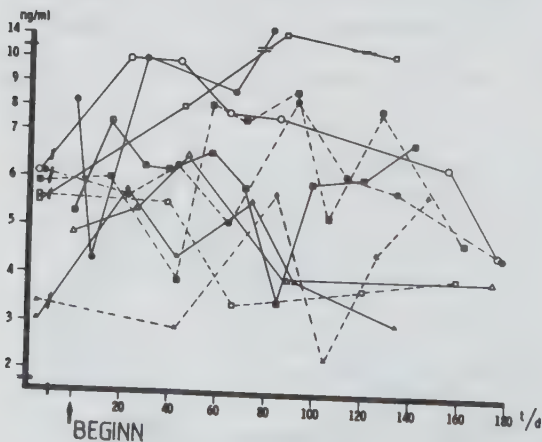
Die Kurvenverläufe der einzelnen Patienten sind in Abbildung 5 dargestellt.

Die Streubreite der Ausgangswerte liegt zwischen 3,0 und 8,3 ng/ml.

Bei sieben Patienten ist ein Anstieg der Werte zu erkennen, der in drei Fällen etwas steiler verläuft. Ein Patient reagiert mit einem Abfall des Testosterons, bei zwei Patienten tritt keine Änderung ein. Eine generelle Verlaufstendenz ist - im Unterschied zum Verhalten des LH nach Beginn der Therapie - nicht ersichtlich, Maxima treten nicht gehäuft auf, und eine Beziehung zum Verlauf der LH- oder FSH-Kurven läßt sich nicht erkennen.

Abb. 5: Kurvenverläufe der Testosteron-Sekretion vor, unter und nach einer intranasalen Behandlung mit B.

(n = 10; Dosierung: 3 x 200 mcg/Woche)



4.1.4. Teststatistik

Die Mittelwerte von LH, FSH und Testosteron sind in Tabelle 2 aufgeführt (siehe Tabellenanhang S. 49). Der Vorzeichentest nach DIXON und MOOD (40) ergab signifikante Veränderungen für LH und Testosteron beim Vergleich der Werte vor und unter der Behandlung: die Irrtumswahrscheinlichkeit p war kleiner als 5%. Die LH-Werte waren dabei um durchschnittlich 1,8 ng/ml, das Testosteron um 1,5 ng/ml gesteigert. Für FSH konnte keine signifikante Veränderung nachgewiesen werden.

Die Ergebnisse des Vorzeichentests sind in den Abbildungen 6-8 graphisch dargestellt.

Da der Patient A.P. im Vergleich zum übrigen Patientengut deutlich abweichende Werte aufwies, wurde das Ergebnis sowohl mit als auch ohne seine Daten wiedergegeben.

Abb. 6-8: Ergebnisse des Vorzeichentests mit den Mittelwerten von LH, FSH und Testosteron

Abb. 6: LH

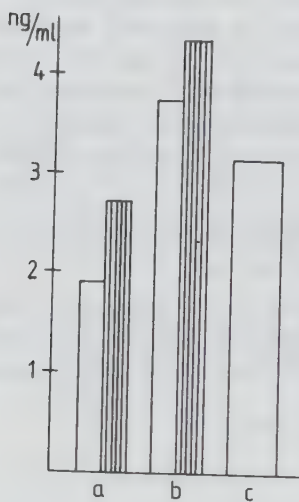


Abb. 7: FSH

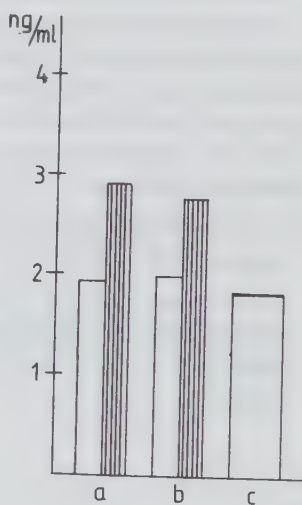
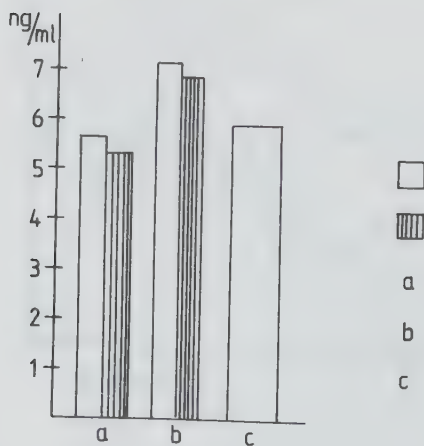


Abb. 8: Testosteron



4.2. Spermatologische Ergebnisse

Der Einfluß der Behandlung auf das spermatologische Bild war nicht sehr ausgeprägt. Die einzelnen Daten sind in Tabelle 3 aufgeführt (siehe Tabellenanhang S. 50).

Signifikante Zunahmen oder Abnahmen im Vorzeichentest wurden für die Motilität, Zahl vitaler Spermien und Schwanzveränderungen gefunden. Die Kurvenverläufe zu diesen Parametern sind in den Abbildungen 9-11 dargestellt.

Abb. 9: Kurvenverläufe der Spermatozoen-Motilität vor, unter und nach einer Behandlung mit B.
(n = 6; Dosierung: 3 x 200 mcg/Woche)

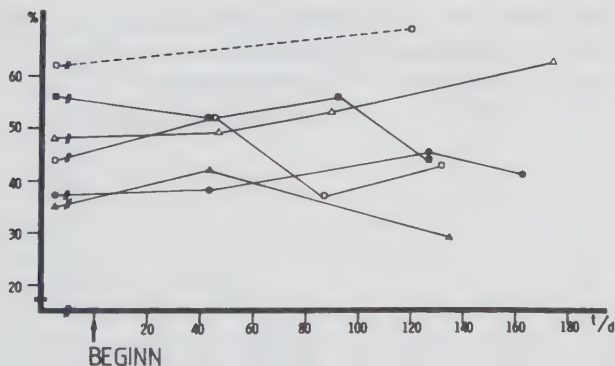


Abb. 10: Kurvenverläufe des Anteils toter Spermatozoen (Eosin-Test) vor, unter und nach einer intranasalen Behandlung mit B.
(n = 6; Dosierung: 3 x 200 mcg/Woche)

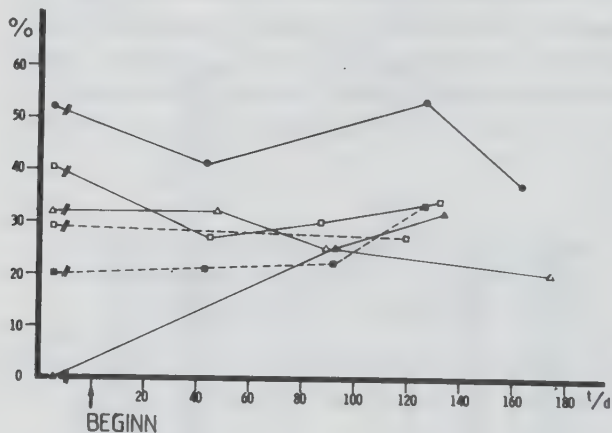
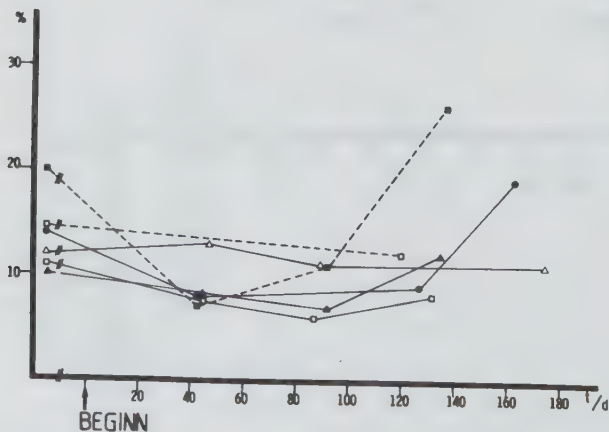


Abb. 11: Kurvenverläufe der Schwanzveränderungen vor, unter und nach einer intranasalen Behandlung mit B.
(n = 6; Dosierung: 3 x 200 mcg/Woche)



Durchschnittlich verbesserte sich die Motilität bei 7 Patienten um 3,6% ($p < 0,05$), während bei 6 Patienten die Zahl toter Spermien um 3,6% ($p < 0,05$) und die Schwanzveränderungen um 5,1% ($p < 0,01$) abnahmen. (Siehe Abbildung 12-14).

Abb. 12:

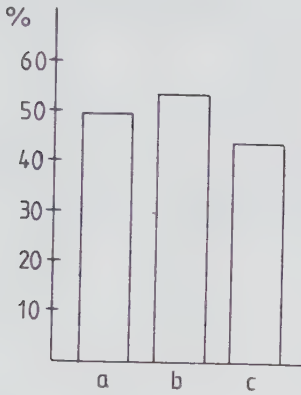


Abb. 13:

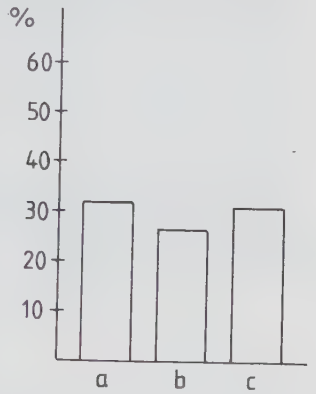
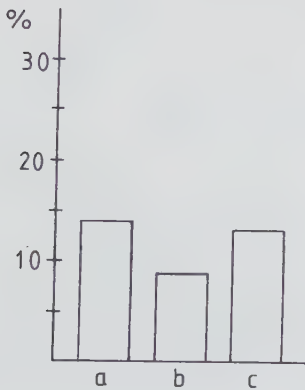


Abb. 14:



a
b
c

Statistisch ist eine signifikante Änderung der Ausgangswerte eingetreten, aber die Betrachtung der Verläufe macht deutlich, daß im Einzelfall nur geringe Änderungen unter der Therapie auftreten.

Eine deutliche Reaktion zeigt der Patient R.H., bei dem das Kontrollspermiogramm in der Mitte der Behandlung eine Verbesserung der Spermienmotilität um 8% und eine Erniedrigung der Zahl toter Spermien um 13% aufweist. Eine Abnahme der pathologischen Schwanzveränderungen um 13% beim Patienten S.D. läßt ebenfalls auf ein gutes Ansprechen der Therapie schließen. Bei allen drei Variablen war jedoch bei der nächsten Kontrolle wieder eine Verschlechterung der Werte festzustellen. Alle übrigen Verläufe lassen keine auffälligen Veränderungen erkennen.

4.3. Sonderfälle

4.3.1. Pasqualini-Syndrom

Ein Patient, der über Libidoverlust klagte und dessen Gonadotropin- und Testosteronwerte nach mehrfacher Kontrolle deutlich erniedrigt waren, wurde auch mit B. behandelt. Klinischer und hormonanalytischer Befund ergaben für diesen Patienten die Diagnose eines Pasqualini-Syndroms ("fertiler Eunuch") (20).

Patient:

H.B., 29 Jahre, Kaufmann, seit 4 1/2 Jahren arbeitslos.

Anamnese:

Wegen Verdachts auf Androgenmangel von der Medizinischen Klinik vorgestellt, klagte über Libidoverlust, anamnestisch medikamentös induzierter Deszensus der Hoden im Alter von 9 Jahren, Vater eines 5-jährigen Kindes.

Befund:

Stark adipöser Patient, Hodengröße 24 ml links, 20 ml rechts nach Orchimetervergleich, hochbewegliche Lage der Hoden bei normaler Konsistenz, gering-mittelgradige Varikozele links, normale männliche Sekundärbehaarung, Prostata abgeflacht.

Spermiogramm:

Gesamtzahl 174 Millionen, 2,8 ml Ejakulat, Motilität 70-80%.

Hormonanalysen:

Testosteron bei wiederholter Kontrolle deutlich erniedrigt. LH-RH-Test: Anstieg des LH nach Stimulation im unteren Normbereich.

Der Patient wurde zunächst mit Humanchoriogonadotropin behandelt. Dabei kam es zu einer Besserung der Libido und zu einem Anstieg des Testosterons auf normale Werte.

Wegen der einfacheren Applikation wurde eine Umstellung der Therapie auf B. vorgenommen. Die Ergebnisse der Stimulationsteste (Test mit B.-Nasenspray und LH-RH-Test) sind im folgenden dargestellt (Abb. 15,16). Der LH-RH-Test dient zur Funktionsprüfung der Hypophyse und läßt eine Aussage über deren Ansprechbarkeit und Funktionslage zu. Hierbei wird so vorgegangen, daß 15 min. und unmittelbar vor der intravenösen Injektion von 100 Milligramm (mg) LH-RH sowie 15 und 30 min. nach der Injektion Blut zur LH-, FSH- und Testosteronbestimmung entnommen wird. Der Anstieg von LH um den Faktor 2 bis 8 und von FSH um den Faktor 1,5 bis 2 gilt als normal (17).

Abb. 15: Test mit B.-Spray
1 Woche vor Therapie
200 mcg intranasal
↓ = Zeitpunkt d. Applikation

○ — LH
● — FSH
■ — Testosteron

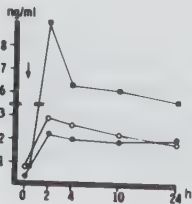


Abb. 16: LH-RH-Teste unter der Therapie; 100 mg intravenös
= Zeitpunkt der Applikation; BT = Behandlungstag

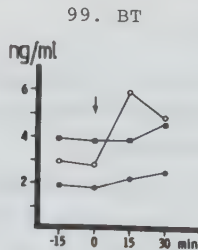
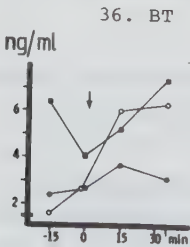
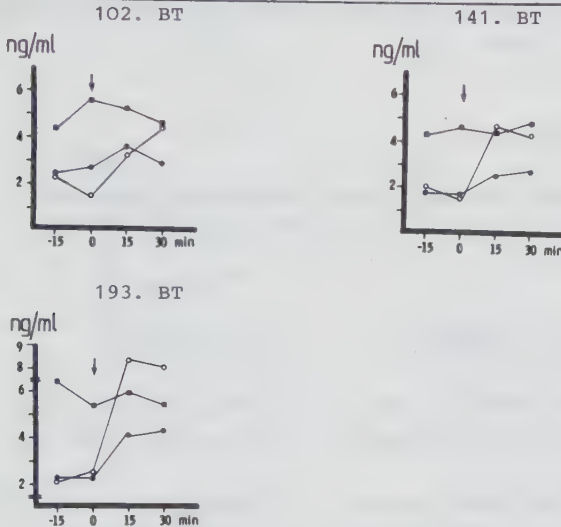


Abb. 16: LH-RH-Teste unter der Therapie; 100 mg LH-RH i.v.

↓ = Zeitpunkt der Applikation; BT = Behandlungstag



225. BT

LH: 1,30 FSH: 1,34 Testosteron: 5,37

288. BT

LH: 2,48 FSH: 2,35 Testosteron: 7,05

3 1/2 Monate nach Therapie

LH: 1,48 FSH: 2,72 Testosteron: 5,74

Nach der guten Reaktion des Patienten auf den B.-Test weisen auch die Stimulationsteste unter der Therapie auf eine Normalisierung der LH- und FSH-Sekretion hin. Die Basalwerte von LH liegen durchschnittlich über 2 ng/ml und steigen nach Stimulation mit LH-RH auf Werte bis zu 8 ng/ml ab. Das FSH zeigt Basalwerte zwischen 1,8 und 2,8 ng/ml, nach Stimulation folgt eine Sekretionssteigerung bis maximal 4,3 ng/ml. Beim Testosteron ist keine Beziehung zum LH- und FSH-Verlauf zu erkennen.

Der Patient gibt unter der Therapie eine grundsätzliche Verbesserung der Stimmungslage und eine verstärkte Libido an. Nach Absetzen von B. sei allgemein ein "Absinken der Kurve" eingetreten.

4.3.2. Pubertas tarda

Wegen fehlenden Anzeichen einer beginnenden Pubertät wurden zwei Patienten im Alter von 14 und 15 Jahren mit B. behandelt.

Patient 1:

S.R., 14 Jahre, Schüler

Befund:

Keine androgenabhängige Behaarung, kleiner Penis, relative Phimose, Hoden infantil (3 ml), Prostata nicht zu tasten.

Routineuntersuchungen (Blutbild, Urinstatus) unauffällig; leichte Reaktion der Hypophyse auf Stimulation mit B.

Die Ergebnisse der Stimulationsteste (Test mit B.-Nasenspray und LH-RH-Test) sind im folgenden dargestellt (Abb. 17,18).

Abb. 17: Test mit B.-Spray

2 Monate vor Therapie

170 mcg intranasal

↓ = Zeitpunkt der Applikation

○ — LH
● — FSH
■ — Testosteron

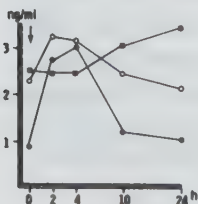
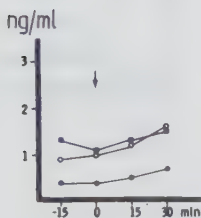


Abb. 18: LH-RH-Teste unter der Therapie; 100 mg intravenös
 ↓ = Zeitpunkt der Applikation; BT = Behandlungstag

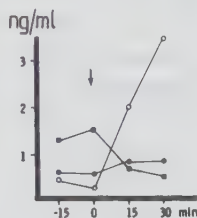
20. BT

LH: 0,5 FSH: 0,8 Testosteron: 1,6

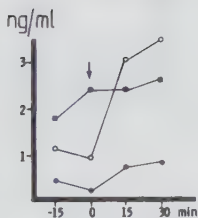
42. BT



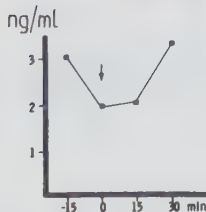
63. BT



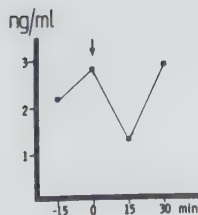
84. BT



112. BT



140. BT



161. BT

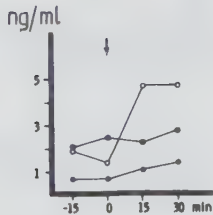
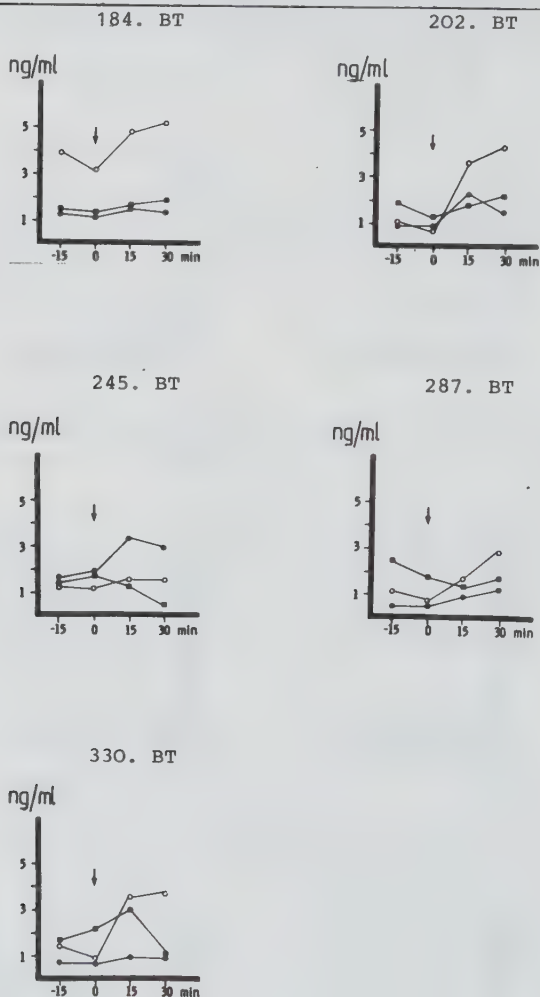


Abb. 18: LH-RH-Teste unter der Therapie; 100 mg intravenös
↓ = Zeitpunkt der Applikation; BT = Behandlungstag



2 Monate nach Therapie

LH: 0,69 FSH: 0,6 Testosteron: 1,33

Unter der Therapie mit B. scheint es zunächst zu einer Mutation zu kommen, da sich eine leichte Pubesbehaarung einstellte. Der Patient gibt gelegentliche Pollutionen an.

Diese Zeichen bleiben jedoch die einzigen. Obwohl der B.-Test eine regelrechte Hypophysenfunktion möglich erscheinen läßt, stellt sich keine Stabilisierung der Hormonwerte ein. Während das LH zumindest in den ersten 5 Monaten der Therapie nach Stimulation relativ gut ansteigt, ist für das FSH unter der gesamten Behandlung keine Sekretionssteigerung festzustellen. Nach Beendigung der Therapie kehren beide Hormonwerte auf ein noch niedrigeres Niveau als vor der Therapie zurück. Daraufhin wird eine direkte Stimulationsbehandlung mit HCG eingeleitet.

Patient 2:

M.R., 15 Jahre, Schüler

Befund:

Ausgeprägte Adipositas, spärliche Genitalbehaarung bei horizontaler Schambehaarungsgrenze, auffällig kleiner Penis, Hoden bds. 2 ml, Prostata erheblich verkleinert, RR 175/45.

Laborbefunde:

BKS 17/45, chemisches Laborprofil im Normbereich.

LH-RH-Test:

Ausgangswerte für LH und FSH leicht erniedrigt, relativ guter Anstieg des LH und FSH nach Stimulation, Testosteron nur geringer Anstieg.

Die Ergebnisse der Stimulationsteste (Test mit B.-Nasal-Spray und LH-RH-Test) sind im folgenden dargestellt (Abb. 19,20).

Abb. 19: Test mit B.-Spray

2 1/2 Monate vor Therapie

170 mcg intranasal

↓ = Zeitpunkt der Applikation

○ — LH
● — FSH
■ — Testosteron

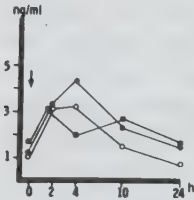
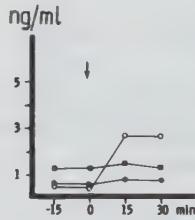
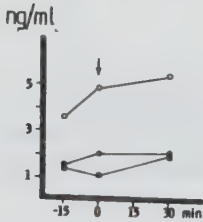


Abb. 20: LH-RH-Teste unter der Therapie; 100 mg intravenös
= Zeitpunkt der Applikation; BT = Behandlungstag

17. BT

46. BT



78. BT

128. BT

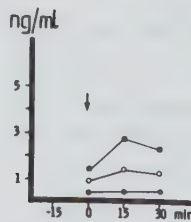
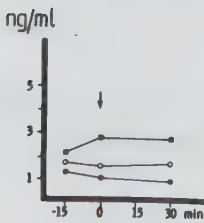
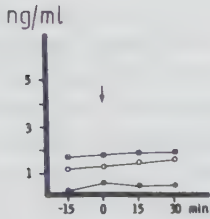
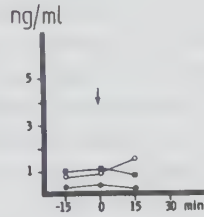


Abb. 20: LH-RH-Teste unter der Therapie; 100 mg intravenös
↓ = Zeitpunkt der Applikation; BT = Behandlungstag

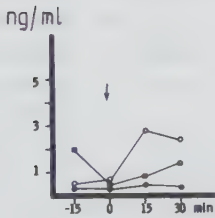
155. BT



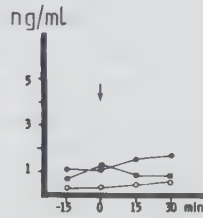
176. BT



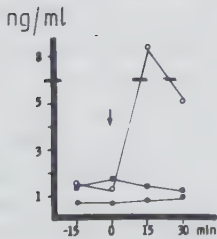
197. BT



253. BT



295. BT



7 Monate nach Therapie

LH: 1,14 FSH: 1,18 Testosteron: 257

Der Patient berichtet über ein Einsetzen von Pollutionen unter der Therapie. Die Hoden vergrößerten sich auf 12 ml links und 8 ml rechts. Nach Meinung des Untersuchers wird die Stimme als etwas tiefer, die Behaarung als besser eingeschätzt.

Obwohl die Stimulationsteste mit LH-RH nicht dem klinischen Bild entsprechen - LH und FSH bleiben praktisch während der gesamten Behandlung im subnormalen Bereich - wird die Therapie beendet, da die Pubertät aus klinischer Sicht eindeutig in Gang gekommen ist.

5. DISKUSSION

5.1. Oligozoospermie

Der Einfluß von LH-RH-Analogen auf die Gonadotropin- bzw. Steroidsekretion wurde in zahlreichen Studien untersucht (1, 2, 3, 4, 5, 9, 12, 15, 16, 30, 35, 41, 42, 44, 46, 48, 49, 50, 51). Einige Autoren verfolgten die Gonadotropin- und Testosteronsekretion nach subkutanen oder intravenösen Einzelgaben von B. (15, 30, 49, 50). Alle diese Untersuchungen berichteten über einen deutlichen LH-Anstieg, der bei KUHLE et al. (30) 20-mal größer war als nach einer äquimolaren Gabe von LH-RH. WIEGELMANN et al. (50), HEATH et al. (15) und WASS et al. (49) konnten auch eine Dosisabhängigkeit des LH-Anstiegs nachweisen. Über die Steigerung der FSH- und Testosteronsekretion liegen unterschiedliche Ergebnisse vor. Während KUHLE et al. (30) nach subkutaner Injektion von 5 mcg B. keinen generellen Anstieg dieser Hormone feststellen konnten, fanden HEATH et al. (15) und WASS et al. (49) mit der gleichen Dosis einen signifikanten Anstieg. WIEGELMANN et al. (50) und HEATH et al. (15) beobachteten auch für die FSH- und Testosteronsteigerung eine Dosisabhängigkeit, wobei die erforderlichen Dosen im Vergleich zum LH größer waren.

Die verstärkte Wirkung von B. wird auf mehrere Faktoren zurückgeführt. Es konnte nachgewiesen werden, daß B. eine größere Resistenz gegenüber der enzymatischen Aufspaltung besitzt als LH-RH (47). Damit besetzt B. die LH-RH-Rezeptoren in der Hypophyse länger als LH-RH (42). Ob B. auch eine größere Affinität zu den LH-RH-Rezeptoren besitzt als LH-RH, kann nicht sicher beantwortet werden und gilt nach der Arbeit von HEBER und ODELL (16) als unwahrscheinlich. Ebensowenig gesichert ist die Hypothese von WASS et al. (49), die in der reduzierten Elimination des Analogs

aus dem Blut einen Grund für die verstärkte Wirksamkeit von B. sehen. Eine Stimulation der De Novo-Synthese von endogenem LH-RH spielt vielleicht eine Rolle, kann aber aufgrund der schnell einsetzenden Wirkung von B. nicht den Hauptfaktor darstellen (12). SANDOW et al. (41) konnten die dosisabhängige Erniedrigung des LH-RH-Abbaus durch das Analog nachweisen und folgerten daraus, daß B. den Abbau des endogenen LH-RH verlangsame. Die erhöhte Verfügbarkeit von LH-RH bewirkte den eigentlichen Effekt.

Die verstärkte Wirksamkeit von B. und anderen LH-RH-Analogen beruht also auf Einflüssen verschiedener Faktoren; wie groß im einzelnen deren Anteil ist, läßt sich noch nicht sagen.

Die endokrinologischen Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung zeigen eine signifikante Änderung des LH- und Testosteronspiegels, während eine Änderung des Serum-FSH nicht festzustellen war.

Die Langzeitstudien mit B. (2, 46, 51) sind aus naheliegenden Gründen am ehesten vergleichbar mit unserer Untersuchung. WIEGELMANN et al. (51) stellten an insgesamt 15 Probanden fest, daß bei einer Applikationsdauer von 12 Tagen mit täglicher intravenöser Gabe von 1,25 mcg (n = 5) bzw. 2,5 mcg B. (n = 5) die LH- und FSH-Sekretion abfällt, daß aber nach intravenöser Gabe von 5 mcg (n = 5) im 2-Tages-Intervall die Sekretionssteigerung für beide Hormone erhalten bleibt. Am behandlungsfreien Tag wurden für LH und FSH normale basale Konzentrationen gemessen. In einer Untersuchung von BERGQUIST et al. (2) über 17 Wochen mit 4 Probanden bei täglicher subkutaner Gabe von 5 mcg B. zeigte sich ein eindeutiger Abfall der Gonadotropin- und Testosteronwerte. Innerhalb einer Woche nach Absetzen von B. kehrten die Konzentrationen auf ihr ursprüngliches Niveau zurück.

In einer klinischen Studie sahen SMITH et al. (46) bei 9 Patienten mit hypogonadotropem Hypogonadismus nach einer Behandlungsdauer von 37 Wochen - die subkutane Applikation erfolgte täglich mit Dosen zwischen 1,25 und 5 mcg B. - in allen Fällen eine verminderte Ansprechbarkeit der Hypophyse unter der Therapie.

BERGQUIST et al. (2) erklärten die verminderte Gonadotropinsekretion mit "einer Reduktion der Anzahl von LH-RH-Rezeptoren in der Hypophyse (down-regulation), bedingt durch eine anhaltende Stimulation durch das stark wirksame LH-RH-Analog. Die verminderte Gonadotropinsekretion... könnte eine ungenügende testikuläre Stimulation zur Folge haben, so daß die Testosteronsekretion reduziert ist".

Im Unterschied zu den drei genannten Studien (2, 46, 51) wurde in der vorliegenden Untersuchung B. nicht täglich, sondern nur 3 mal in der Woche appliziert. Die geringere Applikationsfrequenz könnte bewirkt haben, daß - aufgrund der niedrigeren Dosierung - keine Verminderung der Gonadotropinsekretion eintrat, sondern daß der LH-Spiegel im Serum anstieg. Die Tatsache, daß LH die Leydigischen Zwischenzellen im Hoden zur Testosteronsekretion anregt (17, S. 34), erklärt die durchschnittliche Steigerung des Androgenspiegels. Ein direkter Zusammenhang ist beim Vergleich der einzelnen Verlaufskurven zwischen LH und Testosteron allerdings nicht ersichtlich. Basierend auf den Arbeiten von KUHL et al. (30) und WIEGELMANN et al. (50), in denen die Abhängigkeit der Gonadotropinsekretion von der Dosis von B. nachgewiesen wurde, kann angenommen werden, daß die von uns applizierte Dosis von B. zwar für eine Steigerung des LH, nicht aber des FSH ausreichte.

Die fünf Patienten mit einer diagnostizierten und operierten Varikozele, deren potentiell schädigender Einfluß auf die Fertilität außer Frage steht (21), unterschieden sich weder in der endokrinologischen noch spermatologischen Reaktion auf B. von den anderen sechs Patienten.

Der Einfluß von B. auf die spermatologischen Parameter war in unserer Untersuchung nur wenig ausgeprägt. Auf die Motilität, auf den Anteil vitaler Spermien und Schwanzveränderungen konnte mit Hilfe des Vorzeichentests nach DIXON und MOOD (40) statistisch ein positiver Einfluß nachgewiesen werden. Die Aussagekraft dieses Tests beschränkt sich aber auf die Feststellung der zentralen Tendenz der Mittelwerte unserer Daten.

Angaben über die Auswirkungen von synthetischem LH-RH bzw. seinen Analogen auf das Spermiogramm konnten in drei Publikationen gefunden werden.

APARICIO et al. (1) berichteten über eine durchschnittliche Verbesserung der Spermatozoenkonzentration, Vitalität und Motilität der Spermien nach einer Langzeitbehandlung von 21 Männern mit idiopathischer, normogonadotroper Oligoasthenozoospermie mit LH-RH. Hierbei wurde über einen Zeitraum von 60 bis 85 Tagen Dosen zwischen 100 und 500 mcg LH-RH täglich intramuskulär appliziert. Libido und Potenz waren bei 15 Patienten gleichfalls gesteigert.

SCHWARZSTEIN et al. (44) konnten keine signifikante Änderung der Spermiedichte, Vitalität und Motilität bei 17 Patienten mit idiopathischer, normogonadotroper Oligozoospermie nachweisen, die 90 Tage lang mit verschiedenen Dosen (5, 10, 20, 200 mcg) von D-leucin-LH-RH-Äthylamid, einem Analog, das dem B. vergleichbare Eigenschaften aufweist (30), behandelt worden waren. Die intramuskuläre Applikation erfolgte täglich.

Auch BERGQUIST et al. (2) fanden keine spermatologischen Veränderungen in ihrer Studie mit B.

Die Ergebnisse unserer Untersuchung bestätigen also die bisherigen Erfahrungen im Hinblick auf Veränderungen im Spermatogramm nach Applikation von LH-RH bzw. LH-RH-Analogen. Nachdem keine Steigerung der FSH-Sekretion eintrat, waren auch keine wesentlichen Auswirkungen auf das Spermatogramm zu erwarten.

Die Tatsache, daß sich unsere Patienten das Medikament selbst applizierten, stellt einen Unsicherheitsfaktor dar, da die Zuverlässigkeit der einzelnen Patienten nicht kontrolliert werden konnte.

Schließlich sagt die spermio-graphisch gestellte Diagnose "Oligozoospermie" nur aus, daß eine exkretorische Hodenfunktion vorliegt. Ob die Störung primär im Hoden liegt oder durch hypophysäre oder hyperthalamische Insuffizienz bedingt ist, muß durch zusätzliche Untersuchungen geprüft werden.

In unserer Untersuchung konnte man bei einem Patienten wegen der extrem gesteigerten Gonadotropinwerte auf einen primären Hodenschaden schließen: die Therapie war bei ihm deshalb von vornherein wenig erfolgversprechend.

Bei den anderen Patienten lagen die LH-Werte zwischen 1,1 und 4,0 ng/ml, durchschnittlich normale Testosteronwerte ließen eine primäre Hodeninsuffizienz, sowohl tubulär anatomisch, als auch endokrinologisch auf der Ebene der Leydig-Zellen, als unwahrscheinlich erscheinen.

Vor allem berechtigten die Serumkonzentrationen des FSH, die zwischen 1,3 und 2,6 ng/ml betrugen, zu der Hoffnung, daß noch ausreichende testikuläre Kompensationsreserven vorhanden (17, S. 123) und die Patienten einer Behandlung mit B. zugänglich waren.

Zur genaueren Lokalisation der Störung hätten LH-RH-Tests weitere Informationen geliefert, da mit diesen zu klären ist, ob die Schädigung hypophysärer Natur ist. Das signifikante Ansteigen der LH-Mittelwerte in unserer Untersuchung schließt jedoch die Möglichkeit einer hypophysären Schädigung zumindest in 8 von 9 entsprechend eingehend untersuchten Patienten aus. Das eigentliche Ziel der Behandlung mit B., eine Steigerung der Spermienzahl, konnte aufgrund des ausbleibenden Anstiegs des FSH nicht erreicht werden.

Ziel künftiger Untersuchungen also sollte sein, mit anders differenzierten Dosierungsschemata den Effekt der vermehrten Gonadotropinausschüttung beim Krankheitsbild der Oligozoospermie noch stärker zu erzielen und gleichzeitig die drohende hypophysäre Überstimulation bei Langzeitbehandlung mit B., die bei unseren Patienten nicht eintrat, zu verhindern.

5.2. Pasqualini-Syndrom

PASQUALINI und BUR (36) beschrieben 1950 das Bild eines Patienten, der trotz eines eunuchoiden Habitus normal große Testes mit voll entwickelter Spermatogenese, jedoch ohne ausgereifte Leydig-Zellen mit entsprechend niedriger Testosteronsekretion, aufwies. McCULLAGH et al. (33), die dieses Krankheitsbild als "Syndrom des fertilen Eunuchoidismus" bezeichneten, berichteten 1953 von fünf Patienten mit dem gleichen Syndrom, von denen drei pathologisch erniedrigte und zwei normale LH-Werte aufwiesen, alle fünf Patienten jedoch normale FSH-Werte besaßen. McCULLAGH et al. (33) führten die Pathogenese des Syndroms auf einen primären, hypophysären Mangel an LH zurück. Die Untersuchungen von FAIMANN et al. (11) unterstützten diese Theorie. Die Ergebnisse der Untersuchungen von HORNSTEIN et al. (20) legten aber den Schluß nahe, daß der Defekt nicht in der Hypophyse

lokalisiert sei, sondern auf der mangelnden Freisetzung von hypothalamischem Gonadotropin-Releasing-Hormon beruhe. KJESSLER (26) stellte eine weitere Hypothese zur Diskussion, nachdem Patienten mit Pasqualini-Syndrom vorgestellt wurden, bei denen normale LH-Spiegel vorhanden waren. Er nahm bei diesen Patienten die Präsenz von immunreaktivem, aber biologisch unwirksamem LH an (26). MAKLER et al. (32) stellten bei zwei Patienten mit erniedrigten LH-Werten fest, daß nach Gabe von Humanchoriogonadotropin die Leydig-Zellen normal mit einem Testosteronanstieg reagierten, daß dieses Ansteigen jedoch beim Östradiol ausblieb. Sie vermuteten bei diesen Patienten eine primäre Schädigung der Leydig-Zellen, die außerstande seien, Testosteron zu Östrogenen zu aromatisieren. Folge davon sei ein gestörter Feedbackmechanismus aufgrund des veränderten steroidalen Milieus, das für die normale Funktion von Hypothalamus und Hypophyse notwendig sei.

Die meisten Autoren (20, 32, 45) erklären die aufrechterhaltene Spermatogenese dadurch, daß der normale FSH-Spiegel die Sertoli-Zellen zur Sekretion von androgenbindenden Protein anrege. Das wiederum schleuse das lokal vorhandene Testosteron ins Tubuluslumen ein und erhalte somit eine ausreichende Spermatogenese aufrecht. Für die körperliche Reifung sei dagegen die Androgenproduktion unzureichend.

Bei unserem Patienten wurden 10 Monate vor der B.-Therapie erniedrigte Basalwerte für LH und Testosteron gefunden. Unter der Behandlung mit Humanchoriogonadotropin kam es zu einer Besserung der Libido und Normalisierung der Testosteronwerte. Nach Umstellung auf B. wegen einfacherer Applikationsweise wurden sowohl eine weitere, subjektive bessere Stimmungslage angegeben als auch normale LH- und Testosteronwerte gemessen. Hieraus kann geschlossen werden, daß bei unserem Patienten keine testikuläre Schädigung vorlag, sondern der Defekt auf einer ungenügenden hypothalamischen Stimulation

der Hypophyse beruhte. Der Befund unterstützt somit die Hypothese von verschiedenen Autoren (20, 32, 45), daß die Störung primär auf der Ebene des Hypothalamus liegt. Ob sie allerdings anatomischer oder funktioneller Natur ist, kann mit den vorliegenden Daten nicht entschieden werden.

Im Bezug auf die Ätiopathogenese bietet unser Patient einen besonderen Aspekt dadurch, daß aufgrund der vorhandenen - androgenabhängigen - körperlichen Reifung eine postpuberal erworbene Störung wahrscheinlich ist. HORNSTEIN et al. (20) berichteten von einem Patienten, der nach einem schweren Schädel-Hirn-Trauma hormonanalytisch wie hodenbiotisch ein Pasqualini-Syndrom entwickelte. Dies wurde mit einer umschriebenen, traumatogenen Schädigung des Hypothalamus erklärt. Bei unserem Patienten war anamnestisch kein Hinweis auf eine traumatische Ätiopathogenese vorhanden, er klagte aber über starke psychische Belastung, bedingt durch lange Arbeitslosigkeit und familiäre Probleme. Zur Hypothese einer psychogenen Kausalität des Pasqualini-Syndroms hätten jedoch in unserem Fall noch weitere, eingehende Untersuchungen durchgeführt werden müssen.

5.3. Pubertas tarda

Nach ROOT und REITER (39) ist die Pubertät die Übergangszeit zwischen dem unreifen Zustand sexueller Entwicklung und sexueller Reifung mit Erreichen von reproduktiver Kapazität. Sie beginnt beim Knaben durchschnittlich im Alter von 11,5 Jahren (23, S. 34) und wird durch Senkung der Sensitivität der hypothalamischen Rezeptoren für Sexualhormone ausgelöst. Meßbare Folge davon ist eine Erhöhung der Gonadotropinkonzentration mit Gonadenreifung und gesteigerter

Testosteronproduktion beim Knaben (17, S. 47). Von Pubertas tarda spricht man, wenn das Skeletaltalter mindestens 2 1/2 Jahre hinter dem chronologischen Alter zurückgeblieben ist (7). In den meisten Fällen jedoch ist diese Verzögerung nur als eine physiologische Normvariante anzusehen und nicht unbedingt behandlungsbedürftig (29).

Die Ursachen für die Retardierung sind sehr unterschiedlich und reichen vom hypogonadotropen Hypogonadismus mit Störungen im Bereich von Hypothalamus, Hypophyse und des zentralnervösen Systems über hypergonadotropen Hypogonadismus mit primärer gonadaler Insuffizienz bis hin zur häufigsten Ursache, der konstitutionellen Verzögerung von Wachstum und Entwicklung, die oft familiär auftritt (39). Bei Knaben sollten diagnostische Schritte zum Ausschluß einer systemischen oder endokrinologischen Erkrankung dann eingeleitet werden, wenn im Alter von 14 Jahren noch keine Anzeichen einer sexuellen Entwicklung, die in der Regel mit einer Vergrößerung der Testes beginnt, zu erkennen sind (39). Neben der Familien- und Eigenanamnese sowie dem körperlichen Befund, die bereits deutliche Hinweise für das Vorliegen einer konstitutionellen Verzögerung liefern, wird mit der labortechnischen Untersuchung die Pubertas tarda am sichersten objektiviert. Dazu gehört die röntgenographische Bestimmung des Skeletaltalters und Darstellung der Sella-Region zum Ausschluß von Hypophysenveränderungen ebenso wie die Messung von Plasma-LH und -FSH und die Stimulation der Hypophyse mit dem LH-RH-Test zum Ausschluß von hyper- bzw. hypogonadotropem Hypogonadismus (39). Zur Unterscheidung einer Pubertas tarda vom hypogonadotropen Hypogonadismus schlagen DE LANGE et al. (7) statt des LH-RH-Tests eine LH-RH-Infusion vor, nachdem sie festgestellt hatten, daß bei Knaben mit diesen beiden Störungen nach LH-RH-Injektion keine Unterschiede im Verhalten der Gonadotropinspiegel zu beobachten waren, wohl aber nach Infusion von 200 mcg LH-RH. Hier zeigten die Patienten mit Pubertas tarda eine deutliche Reaktion mit Anstieg des LH und FSH, im Gegensatz zu den Patienten mit hypogonadotropem Hypogonadismus, bei denen nur eine leichte Reaktion zu verzeichnen war.

Bei unserem Patienten R.S. war ein schwaches Ansprechen der Hypophyse auf einen Test mit B. vor der Therapie festzustellen. Unter der Therapie wurden auch gute Stimulationswerte für das LH gemessen, beim FSH und Testosteron jedoch konnten sowohl unter der Behandlung als auch bei der Kontrolluntersuchung 2 Monate nach Beendigung der Behandlung mit B. nur eine geringe Reaktion auf Stimulation mit LH-RH beobachtet werden.

Unsere Befunde können mit den Ergebnissen von JOB et al. (24) verglichen werden, die bei 20 Knaben mit konstitutioneller Verzögerung der Pubertät ein Ansteigen der LH-Sekretion nach Stimulation mit LH-RH fanden, das sich von einer Kontrollgruppe von Knaben, bei denen die Pubertät bereits eingetreten war, nicht signifikant unterschied. Beim FSH zeigte sich jedoch nur eine geringe Reaktion nach Gabe von LH-RH, der Unterschied zur Kontrollgruppe war hier signifikant. JOB et al. (24) interpretierten diese Befunde so, daß beim Eintritt in die Pubertät das FSH eine vermehrte Sensivität der Leydig-Zellen auf endogenes LH bewirke und die Pubertät dadurch in Gang käme. Wenn diese Sensibilisierung durch einen Mangel an FSH nicht gewährleistet sei, komme es zu einer Verzögerung des Eintritts in die Pubertät. Bei unserem Patienten muß daher ein potentieller hypogonadotroper Hypogonadismus, eventuell nur partiell ausgeprägt, in Rechnung gestellt werden. Der andere Patient zeigte beim B.-Test vor der Therapie eine deutliche Stimulation der Hypophyse. Unter der Therapie waren aus den LH-RH-Tests keine Anzeichen einer eintretenden Pubertät zu erkennen, wohl aber aus klinischer Sicht. 7 Monate nach Abbruch der Therapie waren dann auch im Hormonprofil der Gonadotropine, weniger beim Testosteron, Hinweise auf eine eintretende Pubertät vorhanden. Möglicherweise verhinderte bei diesem Patienten die ausgeprägte Adipositas das rechtzeitige Eintreten der Pubertät. Während nämlich adipöse Mädchen häufig eine zu frühe Pubertät entwickeln, kommt es bei adipösen Jungen fast regelmäßig zu einer Verspätung der Pubertät (29).

Aufgrund der geringen Anzahl der Patienten in unserer Untersuchung kann aus den vorliegenden Befunden keine Aussage über einen möglichen Therapieerfolg mit B. bei Patienten mit Pubertas tarda gemacht werden.

Obwohl HEITE et al. (17, S. 109) meinen, daß bei Knaben, deren Knochenalter unter 13 1/2 Jahren liegt, mit therapeutischen Maßnahmen zur Einleitung der Pubertät noch bis zum 16. Lebensjahr zugewartet werden könne, ist nach unserer Auffassung die Einleitung einer Behandlung aus psychologischen Gründen schon vorher gerechtfertigt.

Das Behandlungsschema mit B. erscheint noch nicht ausgereift, Doppelblindstudien mit differenzierten Dosierungsschemata könnten jedoch auch hier einen Weg für die Zukunft weisen.

6. ZUSAMMENFASSUNG

Die Wirkung der Behandlung mit Buserelin, einem LH-RH-Analog, wurde an insgesamt 14 Patienten, davon 11 mit Oligozoospermie, zwei mit Pubertas tarda und einer mit einem Pasqualini-Syndrom, untersucht.

Die Patienten mit Oligozoospermie zeigten eine deutliche Änderung der Basalwerte von LH und Testosteron, während die Auswirkungen beim FSH und bei den spermatologischen Parametern wenig ausgeprägt waren.

Der Patient mit dem Pasqualini-Syndrom reagierte nach Umstellung der Therapie von Humanchoriogonadotropin auf Buserelin neben der Normalisierung von LH und Testosteron auch mit einer Besserung der psychischen Verfassung. Bei dem zweiten Patienten mit Pubertas tarda kam es zu keiner Stabilisierung der Hormonwerte, in einem Fall trat jedoch die Pubertät ein.

Die Ergebnisse unterstreichen die Wirksamkeit von Buserelin, wenngleich die Dosierungsschemata noch nicht optimal erscheinen. Buserelin stellt dennoch einen Fortschritt im Spektrum der Behandlungsmöglichkeiten dar und unterstützt die Feststellung von E. JECHT, "daß der therapeutische Nihilismus bei der Beschäftigung mit den Fertilitätsstörungen des Mannes heute nicht mehr berechtigt ist" (22).

7. TABELLENANHANG

Tabelle 1: Die wichtigsten klinischen und laborchemischen Daten der Patienten mit Oligozoospermie vor der Behandlung

Patient	Alter in Jahren	Diagnose	Basalwerte vor Behandlung in ng/ml			Spermienzahl mal 10 ⁶ /ml	Behandlung- zeit in Tagen	Symbol
			LH	FSH	Testosteron			
A.M.	39	OV	1,4	2,6	8,2	13,2	137	
A.P.	32	IO	11,6	10,0	3,4	k.A.	126	
H.E.	37	IO	1,4	1,7	6,2	AZS	85	
H.H.	29	OV	2,0	1,8	6,0	AZS	92	
L.H.	29	OV	1,7	1,7	5,3	AZS	78	
M.H.	31	OV	k.A.	k.A.	k.A.	10,3	90	
R.H.	35	IO	1,1	1,3	5,5	8,4	87	
S.D.	32	IO	1,9	1,5	5,9	4,4	92	
T.U.	36	IO	3,7	2,1	5,6	1,6	120	
T.W.	32	OV	4,0	2,5	3,0	4,9	92	
Z.J.	29	IO	1,9	1,9	4,8	8,7	89	

Zeichenerklärung: IO = idiopathische Oligozoospermie
 OV = operierte Varikozele
 AZS = Azoospermie
 k.A. = keine Angaben vorhanden

Tabelle 2: Mittelwerte von LH, FSH und Testosteron
vor, unter und nach Behandlung

Patient	LH	FSH	Testosteron
A.M. vor unter nach	2,6 (n=1) 4,6 (n=4) - (n=0)	1,4 (n=1) 2,0 (n=4) - (n=0)	8,2 (n=1) 9,3 (n=4) - (n=0)
A.P. vor unter nach	10,0 (n=1) 9,6 (n=5) - (n=0)	11,6 (n=1) 9,6 (n=5) - (n=0)	3,4 (n=1) 4,2 (n=5) - (n=0)
H.E. vor unter nach	1,7 (n=1) 3,6 (n=4) 1,0 (n=2)	1,4 (n=1) 1,1 (n=4) 1,1 (n=2)	6,2 (n=1) 8,8 (n=4) 5,4 (n=2)
H.H. vor unter nach	1,8 (n=1) 3,7 (n=5) 5,4 (n=2)	2,0 (n=1) 1,9 (n=5) 1,6 (n=2)	6,0 (n=1) 6,3 (n=5) 5,1 (n=2)
L.H. vor unter nach	1,7 (n=1) 4,2 (n=5) 3,0 (n=4)	1,7 (n=1) 1,6 (n=5) 1,9 (n=4)	5,6 (n=1) 6,4 (n=5) 5,6 (n=4)
M.H. vor unter nach	- (n=0) 7,1 (n=2) - (n=0)	- (n=0) 4,7 (n=2) - (n=0)	- (n=0) 4,7 (n=2) - (n=0)
R.H. vor unter nach	1,3 (n=1) 2,4 (n=2) 1,3 (n=1)	1,1 (n=1) 0,9 (n=2) 0,9 (n=1)	5,5 (n=1) 11,0 (n=2) 10,6 (n=1)
S.D. vor unter nach	1,5 (n=1) 3,0 (n=4) 1,7 (n=3)	1,9 (n=1) 1,7 (n=4) 1,5 (n=3)	5,9 (n=1) 6,8 (n=4) 6,1 (n=3)
T.U. vor unter nach	2,1 (n=2) 1,7 (n=4) 2,1 (n=2)	3,7 (n=2) 2,4 (n=4) 2,5 (n=2)	- (n=0) 4,1 (n=3) 7,2 (n=1)
T.W. vor unter nach	2,5 (n=1) 5,1 (n=4) 6,6 (n=1)	2,0 (n=1) 3,2 (n=4) 2,2 (n=1)	3,0 (n=1) 6,1 (n=4) 3,0 (n=1)
Z.J. vor unter nach	1,9 (n=1) 4,7 (n=3) 3,6 (n=1)	1,9 (n=1) 2,6 (n=3) 2,3 (n=1)	4,8 (n=1) 5,2 (n=3) 3,9 (n=1)

n = Anzahl der Bestimmungen

Tabelle 3: Mittelwerte der spermatologischen Daten
vor, unter und nach Behandlung

Patient	Ejakulat- volumen in ml	Spermien- zahl mal $10^6/\text{ml}$	Zellen d. Sp.gnese in %	degener. Zellformen in %	Motilität in %
A.M. vor unter nach	4,8 (n=1) 4,6 (n=2) 4,6 (n=2)	13,2 (n=1) 19,3 (n=2) 9,2 (n=2)	2,5 (n=1) 1,0 (n=2) 1,0 (n=2)	1,5 (n=1) 3,5 (n=2) 14,2 (n=2)	37 (n=1) 41 (n=2) 45 (n=2)
A.P.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
H.E. vor unter nach	4,8 (n=1) 2,9 (n=1) 3,0 (n=1)	AZS AZS AZS	AZS AZS AZS	AZS AZS AZS	AZS AZS AZS
H.H. vor unter nach	k.A. 4,8 (n=1) 2,0 (n=1)	AZS AZS AZS	AZS AZS AZS	AZS AZS AZS	AZS AZS AZS
L.H. vor unter nach	4,8 (n=1) 4,0 (n=1) 3,5 (n=1)	AZS AZS AZS	AZS AZS AZS	AZS AZS AZS	AZS AZS AZS
M.H. vor unter nach	6,0 (n=1) 5,8 (n=1) k.A.	10,3 (n=1) 10,6 (n=1) k.A.	1,0 (n=1) 0,0 (n=1) k.A.	4,0 (n=1) 2,5 (n=1) k.A.	62 (n=1) 67 (n=1) k.A.
R.H. vor unter nach	6,0 (n=1) 5,5 (n=2) 5,0 (n=1)	8,4 (n=1) 9,2 (n=2) 7,2 (n=1)	8,0 (n=1) 2,7 (n=2) 4,0 (n=1)	9,0 (n=1) 13,5 (n=2) 34,0 (n=1)	44 (n=1) 45 (n=2) 43 (n=1)
S.D. vor unter nach	2,8 (n=1) 3,2 (n=2) 3,8 (n=1)	8,7 (n=2) 15,0 (n=2) 14,2 (n=1)	2,0 (n=1) 3,5 (n=2) 0,5 (n=1)	3,0 (n=1) 3,5 (n=2) 3,5 (n=1)	48 (n=1) 51 (n=2) 63 (n=1)
T.U. vor unter nach	11 (n=1) 12 (n=1) k.A.	1,6 (n=1) 2,5 (n=1) k.A.	8,0 (n=1) 4,0 (n=1) k.A.	191 (n=1) 25 (n=1) k.A.	62 (n=1) 69 (n=1) k.A.
T.W. vor unter nach	5,2 (n=1) 3,3 (n=1) 4,0 (n=1)	4,9 (n=1) 2,8 (n=1) 7,5 (n=1)	4,5 (n=1) 4,0 (n=1) 3,0 (n=1)	11,0 (n=1) 10,0 (n=1) 20,0 (n=1)	35 (n=1) 42 (n=1) 29 (n=1)
Z.J. vor unter nach	2,3 (n=1) 2,9 (n=2) 2,0 (n=1)	4,4 (n=1) 4,4 (n=2) 2,2 (n=1)	19 (n=1) 30 (n=2) 32 (n=1)	97,0 (n=1) 126 (n=2) 61 (n=1)	56 (n=1) 52 (n=2) 44 (n=1)

Fortsetzung Tabelle 3

Patient	Eosin- test in %	normale Spermien in %	Kopfver- änderungen in %	Schwanz- veränder. in %	Cytoplasma- anhänge in %
A.M. vor unter nach	52 (n=1) 47 (n=2) 24 (n=2)	50 (n=1) 55 (n=2) 46 (n=2)	28 (n=1) 28 (n=2) 30 (n=2)	14 (n=1) 8 (n=2) 15 (n=2)	0 (n=1) 2 (n=2) 0 (n=2)
A.P.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
H.E. vor unter nach	AZS AZS AZS	AZS AZS AZS	AZS AZS AZS	AZS AZS AZS	AZS AZS AZS
H.H. vor unter nach	AZS AZS AZS	AZS AZS AZS	AZS AZS AZS	AZS AZS AZS	AZS AZS AZS
L.H. vor unter nach	AZS AZS AZS	AZS AZS AZS	AZS AZS AZS	AZS AZS AZS	AZS AZS AZS
M.H. vor unter nach	20 (n=1) 17 (n=1) k.A.	50 (n=1) 51 (n=1) k.A.	30 (n=1) 34 (n=1) k.A.	8 (n=1) 7 (n=1) k.A.	2 (n=1) 1 (n=1) k.A.
R.H. vor unter nach	40 (n=1) 28 (n=2) 34 (n=1)	41 (n=1) 42 (n=2) 41 (n=1)	34 (n=1) 32 (n=2) 29 (n=1)	11 (n=1) 8 (n=2) 8 (n=1)	1 (n=1) 0 (n=2) 2 (n=1)
S.D. vor unter nach	32 (n=1) 28 (n=2) 20 (n=1)	39 (n=1) 51 (n=2) 54 (n=1)	40 (n=1) 29 (n=2) 29 (n=1)	12 (n=1) 12 (n=2) 11 (n=1)	0 (n=1) 1 (n=2) 1 (n=1)
T.U. vor unter nach	29 (n=1) 27 (n=1) k.A.	34 (n=1) 33 (n=1) k.A.	38 (n=1) 48 (n=1) k.A.	17 (n=1) 12 (n=1) k.A.	1 (n=1) 1 (n=1) k.A.
T.W. vor unter nach	k.A. 25 (n=1) 32 (n=1)	38 (n=1) 31 (n=2) 37 (n=1)	42 (n=1) 56 (n=2) 42 (n=1)	10 (n=1) 7 (n=2) 12 (n=2)	3 (n=1) 0 (n=2) 2 (n=1)
Z.J. vor unter nach	20 (n=1) 21 (n=2) 33 (n=1)	48 (n=1) 37 (n=2) 39 (n=1)	28 (n=1) 31 (n=2) 19 (n=1)	20 (n=1) 9 (n=2) 26 (n=2)	3 (n=1) 3 (n=2) 4 (n=1)

n = Anzahl der Bestimmungen
k.A.=keine Angaben vorhanden
AZS =Azoospermie

8. LITERATURVERZEICHNIS

1. APARICIO, N.J., SCHWARZSTEIN, L., TURNER, E.A.,
TURNER, D., MANCINI, R., SCHALLY, A.V.:
Treatment of idiopathic normogonadotropic
oligoasthenospermia of an analogue of LH-RH.
Fertility and Sterility 27, 549-555 (1976)
2. BERGQUIST, C., NILLIUS, S.J., BERGH, T., SHARIN, G.,
WIDE, L.: Inhibitory effects on gonadotrophin
secretion and gonadal function in men during
chronic treatment with a potent stimulatory
Luteinizing Hormone-Releasing Hormone analogue.
Acta Endocrinologica 91, 601-608 (1979)
3. COY, D.H., SCHALLY, A.V.: Gonadotrophin Releasing
Hormone Analogues.
Annals of Clinical Research 10, 139-144 (1978)
4. COY, D.H., COY, E.J., SCHALLY, A.V., VILCHEZ-MARTINEZ, J.,
HIROTSO, Y., ARIMURA, A.: Synthesis and biological
properties of (D-Ala 6, Des-Gly-NH₂-10) LHRH ethy-
lamide, a peptide with greatly enhanced LH- and
FSH-releasing activity.
Biochemical and Biophysical Research Communications
57, 335-340 (1974)
5. CROWLEY, W.F., Jr., BEITINS, Z., VALE, W., KLIMAN, B.,
RIVIER, J., RIVIER, C., MCARTHUR, J.W.: The biologic
activity of a potent analogue of Gonadotropin-
Releasing Hormone in normal and hypogonadotropic men.
The New England Journal of Medicine 19, 1052-1057 (1980)
6. DAVIDSON, J.M.: Feedback control of gonadotropin secretion.
In: Ganong, W.F., Martini, L. (eds.) "Frontiers in
Neuroendocrinology", pp. 343-388, New York: Oxford
University Press (1969)

7. DE LANGE, W.E., SNOEP, M.C., DOORENBOS, H.: The effect of LH-RH infusions on serum LH, FSH and Testosterone in boys with advanced puberty, delayed puberty. *Acta Endocrinologica* 89, 209-216 (1978)
8. DEL POZO, E., BOLTE, E., VERY, M.: Suprasellar disturbance in the syndrome of fertile eunuchoidism: case report. *Acta Endocrinologica* 80, 165-170 (1975)
9. DERICKS-TAN, J.S.E., HAMMER, E., TAUBERT, H.D.: The effect of D-Ser(TBU)⁶-LH-RH-EA¹⁰ upon gonadotropin release in normally cyclic women. *Journal of clinical Endocrinology and Metabolism* 45, 597-600 (1977)
10. EVERETT, J.W.: Neural control of reproductive functions of the adenohypophysis. *Physiological Review* 44, 373-431 (1964)
11. FAIMANN, CH., HOFMANN, D.L., RYAN, R.J., ALBERT, A.: The fertile eunuch syndrome: demonstration of isolated luteinizing hormone deficiency by radioimmunoassay technic. *Mayo Clin. Proc.* 43, 661-667 (1968)
12. FRIEDRICH, E., ETZRODT, A., BECKER, H., HANCKER, J.P., KELLER, E., KLEIST, P., PINTO, V., SCHINDLER, A.E., SCHNEIDER, H.P.G., VANDERBEKE, O., WERDER, H., WYSS, H.J.: Dose response study with a new LH-RH Analogue, D-Ser(TBU)⁶LH-RH 1-9 (EA)¹⁰ during the follicular phase of the menstrual cycle. *Acta Endocrinologica* 87, 19-27 (1978)
13. FUJINO, M., KOBAYASHI, S., ODAYASHI, M., SINAGAWA, S., FUKUDA, T., KITADA, C., NAKAYAMA, R., YAMASAKI, I., WHITE, W.F., RIPPEL, R.H.: Structure-activity relationship in the C-terminal part of luteinizing hormone releasing hormone (LHRH). *Biochemical and Biophysical Research Communications* 49, 863-869 (1972)

14. HANSON, V., RITZEN, E.M., FRENCH, F.S.: Androgen Transport Mechanism in the Testis and Epididymis.
Acta Endocrinologica 77, 191 (1974)
15. HEATH, M., SCANLON, M.F., MORA, B., SNOW, M.H., GOMEZ-PAN, A., WATSON, M.J., MULLIGAN, F., HALL, R.: The pituitary-gonadal Response to the Gonadotrophin Releasing Hormone Analogue D-Ser(TBU)⁶-Des-Gly¹⁰-LHRH-Ethylamide in normal men.
Clinical Endocrinology 10, 297-303 (1979)
16. HEBER, D., ODELL, W.D.: Pituitary receptor binding activity of active, inactive, superactive and inhibitory analogs of gonadotrophin-releasing hormone.
Biochemical and Biophysical Research Communications 82, 67-73 (1978)
17. HEITE, H.-J., WOKALEK, H., PFRIEME, B.: Männerheilkunde Andrologie, Lehrbuch der Krankheiten und Funktionsstörungen des männlichen Genitale. Fischer Verlag, Stuttgart 1980
18. HOHLWEG, W., JUNKERMANN, K., Die hormonal-nervöse Regelung der Funktion des Hypophysenvorderlappens.
Klinische Wochenschrift 11, 321-323 (1932)
19. HORNSTEIN, O.: Neuere Gesichtspunkte der Hormontherapie von Oligospermien. In: Fortschritte der praktischen Dermatologie und Venerologie, Band 7, 147-154, Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York (1973)
20. HORNSTEIN, O., BECKER, H., HOFMANN, N., KLEISSL, H.P.: Pasqualini-Syndrom ("fertiler Eunuchoidismus").
Deutsche medizinische Wochenschrift 99, 1907-1914 (1974)

21. JECHT, E.: Varikozese und Fertilität.
Zentralblatt für Haut- und Geschlechtskrankheiten
138, 177 (1977)
22. JECHT, E.: Fertilitätsstörungen des Mannes - der therapeutische Nihilismus kann aufgegeben werden.
Moderne Medizin 7, 1382-1387 (1979)
23. JECHT, E., KIESSLING, W., UDE, P.: Grundriß der Andrologie für die Praxis. Folia Ichthyolica 18, Ichthyol-Gesellschaft Cordes, Hermani Co., Hamburg (1980)
24. JOB, J.C., CHAUSSAIN, J.L., GARNIER, P.E., TOUBLANC, J.E.:
Effect of synthetic luteinizing hormone-releasing hormone on the release of gonadotropins in hypophyso-gonadal disorders of children and adolescents.
Journal of Pediatrics 88, 494-498 (1976)
25. KASTIN, A., GNAL, C., SCHALLY, A.V.: Clinical experience with hypothalamic releasing hormones, part 2.
Luteinizing hormone-releasing hormone and other hypophysiotropic releasing-hormones.
Recent Progr. Hormone Res. 28, 201 (1972)
26. KJESSLER, B.: Repeated paternity subsequent to distinct courses of HCG and testosterone in a hypoandrogenic male with preserved spermatogenesis.
Andrologie 4, 219 (1972)
27. KOCH, Y., BARAM, T., CHOBSIENG, P., FRIDKIN, M.: Enzymic degradation of luteinizing hormone-releasing hormone (LH-RH) by hypothalamic tissue.
Biochemical and Biophysical Research Communications 61, 95-103 (1974)

28. KÖNIG, W., SANDOW, J., GEIGER, R.: Structure-function relationships of LH-RH/FSH-RH. In: Peptides: Chemistry, Structure and Biology (ed. by Walter, R and Meienhofer, J.), pp. 883-888. Ann. Arbor Science Publishers, Michigan (1975)
29. KNORR, D.: Pubertas tarda - Pubertätsadipositas - Hypogonadismus.
Zeitschrift für Allgemeinmedizin 53, 1470-1475 (1977)
30. KUHL, H., KAPLAN, H.G., TAUBERT, H.D.: Die Wirkung eines neuen Analogs des LH-RH, D-Ser(TBU)⁶-EA¹⁰-LH-RH auf die Gonadotropinfreisetzung bei Männern.
Deutsche medizinische Wochenschrift 101, 361-364 (1976)
31. LABRIE, F., DROUIN, J., DE LEAN, A., LAGACE, L., FERLAND, L., BEAULIEU, M.: Mechanism of Action of LHRH and TRH in the anterior pituitary gland and modulation of their activity by peripheral hormones.
Advances in Experimental Medicine and Biology 87, 157-179 (1977)
32. MAKLER, A., GLEZERMANN, M., LUNENFELD, B.: The fertile Eunuch syndrome. An isolated leydig-cell failure?
Andrologia 9, 163-170 (1977)
33. McCULLAGH, E.P., BECK, J.C., SCHAFFENBURG, C.A.: Syndrome of eunuchoidism with spermatogenesis, normal urinary FSH and low ICSH ("Fertile Eunuch").
Journal of Clinical Endocrinology 13, 489-509 (1953)
34. MONAHAN, M.W., AMOSS, M.S., ANDERSON, H.A., VALE, W.: Synthetic analogs of the hypothalamic luteinizing hormone releasing factor with increased agonist or antagonist properties.
Biochemistry 12, 4616-4620 (1973)

35. NILLIUS, S.J., WIDE, L.: Acute Effects of a new Stimulatory Luteinizing Hormon-Releasing Hormone Analogue D-Ser (TBU)⁶-EA¹⁰-LRH on the gonadotropin and gonadal Steroid Secretion in Women with Amenorrhea.
Upsala Journal of Medicine Science 82, 21-26 (1977)
36. PASQUALINI, R.Q., BUR, G.E.: Síndrome hipoandrogénico con gametogenesis conservada. Classification de la insuficiencia testicular.
Rev. Asoc. Med. Argent. 64, 6-19 (1950)
37. RAITH, L. (ed): Einführung in radioimmunologische Methoden.
Byk-Malinckrodt Radiopharmazeutika-Diagnostika (1975)
38. REDDING, T.W., KASTIN, A.J., GONZALEZ-BARCENA, D., COY, D.H., SCHALCH, E.J., SCHALLY, A.V.: The half-life, metabolism and excretion of tritiated luteinizing hormone-releasing hormone (LH-RH) in men.
Journal of clinical Endocrinology and Metabolism 37, 626-631 (1973)
39. ROOT, A.W., REITER, E.O.: Evaluation and management of the child with delayed pubertal development.
Fertility and Sterility 27, 745-755 (1976)
40. SACHS, L.: Statistische Auswertungsmethoden. 3. Auflage, 315-318, Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York (1972)
41. SANDOW, J., RECHENBERG, W., JERZABEK, G., STOLL, W.: Pituitary Gonadotropin inhibitions by a highly active analog of Luteinizing hormone-releasing hormone.
Fertility and Sterility 30, 205-209 (1978)

42. SCHALLY, A.V., KASTINS, A.J., COY, D.H.: Edward T. Tyler Prize Oration: LH-Releasing Hormone and its Analogues: Recent Basic and Clinical Investigations. International Journal of Fertility 21, 1-30 (1976)
43. SCHALLY, A.V., ARIMURA, A., KASTIN, A.J., MATSUO, H., BEBA, Y., REDDING, T.W., NAIR, R.M.G., DEBELJUK, L., WHITE, W.F.: Gonadotropin Releasing hormone: one polypeptide regulates secretion of luteinizing and follicle-stimulating hormones. Science 173, 1036-1038 (1971)
44. SCHWARZSTEIN, L., APARICIO, N.J., TURNER, D., TURNER, E.A.D., PREMOLI, F., SCHALLY, A.V.: D-leucin-LH-RH-ethylamide in the treatment of normogonadotropic oligoasthenospermia. Fertility and Sterility 27, 545-548 (1976)
45. SMALS, A.G., KLOPPENBERG, P.W.C., van HAELEST, U.J.G., LEQUIN, R., BENRAAD, T.J.: Fertile Eunuch syndrom versus classic hypogonadotropic hypogonadism. Acta Endocrinologica 87, 389-399 (1978)
46. SMITH, R., DONALD, R.A., ESPINER, E.A., STRONACH, S.: The effects of prolonged administration of D-Ser(TBU)⁶-LH-RH-EA¹⁰ (HOE 766) in subjects with hypogonadotropic hypogonadism. Clinical Endocrinology 11, 553-559 (1979)
47. VALE, W., RIVIER, C., BROWN, M., RIVIER, J.: Pharmacology of Thyrotropin Releasing factor (TRF), Luteinizing Hormone-Releasing factor (LRF) and Somatostatin. Advances in Experimental Medicine and Biology 87, 123-156 (1977)

48. VIERHAPPER, H., WALDHÄUSL, W., NOWOTNY, P.: Gonadotrophin-Release upon intravenous administration of a long-acting Analogue of Luteinizing Hormone-Releasing Hormone in females with increased plasma-androgens. *Acta Endocrinologica* 91, 577-590 (1979)
49. WASS, J.A.H., BESSER, M., GOMEZ-PAN, A., SCNALON, M.F., HALL, R., KASTIN, A.J., COY, D.H., SCHALLY, A.V.: Comparison of long-acting Analogues of Luteinizing Hormone-Releasing Hormone in men. *Clinical Endocrinology* 10, 419-430 (1979)
50. WIEGELMANN, W., SOLBACH, H.G., KLEY, H.K., NIERSCHLAG, E., RUDORFF, K.H., KRÜSSKEMPER, H.L.: Effect of a new LH-RH Analogue (D-Ser(TBU)⁶-EA¹⁰-LH-RH) on gonadotrophin and gonadal steroid secretion in men. *Hormone Research* 7, 1-10 (1976)
51. WIEGELMANN, W., SOLBACH, H.G., KLEY, H.K., KRÜSSKEMPER, H.L.: LH- and FSH-Response to long-term Application of LH-RH Analogue in normal Males. *Hormone metabolic Research* 9, 521-522 (1977)

Mein besonderer Dank gilt Herrn Oberarzt
Dr. E. Jecht für die freundliche Über-
lassung des Themas und der großzügigen,
jederzeit gewährten Unterstützung bei der
Durchführung dieser Arbeit.

L E B E N S L A U F

Am 17. Januar 1958 wurde ich als drittes Kind des Postbetriebsassistenten Willibald Meyer und seiner Ehefrau Gertrud, geb. Arnold, in Hilpoltstein geboren.

Nach vierjährigem Besuch der Volksschule in Hilpoltstein ging ich 1968 an das humanistische Gymnasium in Eichstätt und ein Jahr später an das neusprachliche Gymnasium in Hilpoltstein, an dem ich im Juni 1977 die Abiturprüfung bestand.

Das Studium der Medizin begann ich im Wintersemester 1977/78 an der Ruhr-Universität Bochum. Im August 1979 legte ich dort die ärztliche Vorprüfung erfolgreich ab. Den klinischen Teil meines Studiums schloß ich an der Universität Erlangen-Nürnberg mit der ärztlichen Prüfung am 23.11.1983 ab.

